

## Definicja i klasyfikacja

Zapalenia naczyń to heterogenna grupa chorób, zwykle wieloukładowych, charakteryzująca się w badaniu patomorfologicznym obecnością nacieków zapalnych w ścianie naczyń (Ferro, 1998; Younger, 2004).

Zapalenia naczyń dzieli się na pierwotne (o nieznanej przyczynie) oraz wtórne (w przebiegu innej znanej patologii). Klasyfikację zapaleń naczyń obejmujących układ nerwowy przedstawiono w tabeli 1.

Proces zapalny może obejmować duże (choroba Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnicy skroniowej), średnie (guzkowe zapalenie naczyń, choroba Kawasaki) lub małe naczynia (ziarniniakowatość Wegenera, zespół Churga-Strauss, mikroskopowe zapalenie naczyń).

## Epidemiologia

Zapadalność na najczęstszą postać zapalenia naczyń – olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnicy skroniowej – wynosi 20/100 000 u osób > 50. r.ż. Zapadalność na inne postaci *vasculitis* w populacji ogólnej wynosi 31–47/milion/rok. Zapalenie naczyń jest przyczyną 3–5% udarów u osób < 45. r.ż. (Ferro, 1998).

## Etiopatogeneza

Bezpośrednia przyczyna zapalenia naczyń nie jest znana w większości przypadków. Uszkodzenie ściany naczyniowej może być wywołane przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko komórkom śródbłónka lub cytoplazmie neutrofili. Obecność przeciwciał przeciwko

**Tabela 1.** Klasyfikacja zapaleń naczyń obejmujących układ nerwowy (za: Balabanov, Dore-Duffy, 2005)

### Pierwotne

1. Układowe (zapalenie tętnicy skroniowej, choroba Takayasu, guzkowe zapalenie tętnic, choroba Kawasaki, ziarniniakowatość Wegenera, zespół Churga-Strauss, mikroskopowe zapalenie naczyń, plamica Schönleina-Henocha)
2. Nieukładowe (pierwotne ziarniniakowe zapalenie centralnego systemu nerwowego, nieukładowe zapalenie naczyń z neuropatią)

### Wtórne

1. Choroby tkanki łącznej (toczeń rumieniowy trzewny, mieszana choroba tkanki łącznej, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, choroba Behçeta)
2. Infekcje (HIV, HSV, CMV, WZW, *T. pallidum*, *B. burgdorferi*, *S. aureus*, *Rickettsia*, *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *Mucormycetes*)
3. Inne choroby zapalne (sarkoidoza, choroba Crohna, *colitis ulcerosa*, zespół Cogana, cukrzyca, reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi)
4. Leki/narkotyki (kokaina, amfetamina, heroina, szczepionki, interferon- $\alpha$ , antybiotyki)
5. Choroby nowotworowe (chłoniaki ziarnicze i niezziarnicze, rak płuca, rak nerki)

komórkom śródbłónka stwierdza się w chorobie Takayasu, chorobie Kawasaki, guzkowym zapaleniu tętnic, ziarniniakowatości Wegenera, chorobie Churga-Strauss i olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnicy skroniowej. Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofili (cANCA) spotyka się u chorych z ziarniniakowatością Wegenera, zespołem Churga-Strauss i mikroskopowym zapaleniem naczyń. Przeciwciała te indukują degranulację neutrofili, czemu towarzyszy uwolnienie z cytoplazmy substancji działających cytotoksycznie na komórki śródbłónka. Innym mechanizmem prowadzącym do uszkodzenia naczyń jest odkładanie się w ścianie naczyń krążących kompleksów immunologicznych. Do takiej sytuacji dochodzi w przebiegu guzkowego zapalenia naczyń u pacjentów z antygenem wirusowego zapalenia wątroby typu B (HbsAg), plamicy Schönleina-Henocha oraz pierwotnej kriegoglobulinemii towarzyszącej wirusowemu zapaleniu wątroby typu C. Choroby infekcyjne i nowotworowe mogą prowadzić do bezpośredniego uszkodzenia naczyń. Podczas niektórych zapaleń naczyń (np. ziarniniakowatości Wegenera, olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnicy skroniowej, choroby Takayasu) dochodzi do tworzenia ziarniniaków. W powstawaniu ziarniniaków kluczową rolę odgrywa późna reakcja nadwrażliwości, w której uczestniczą limfocyty Th1 produkujące interferon- $\gamma$  i interleukinę-12. Uwalnianie mediatorów prozapalnych przez komórki naciekające naczynie sprzyja powstawaniu zakrzepów w świetle naczynia poprzez zwiększenie na powierzchni śródbłónka ekspresji molekuł biorących udział w kaskadzie krzepnięcia, np. czynnika tkankowego (Moore, Richardson, 1998; Balabanov, Dore-Duffy, 2005).

## Obraz kliniczny

W przebiegu zapalenia naczyń mogą występować różne objawy świadczące o zajęciu ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego. Zapalenie naczyń może manifestować się bólem głowy, encefalopatią, zaburzeniami świadomości i funkcji poznawczych, objawami psychiatrycznymi, rdzeniowymi, oponowymi oraz neuropatią nerwów czaszkowych (Ferro, 1998; Siva, 2001). Objawy zapalenia naczyń mogą naśladować objawy udaru mózgu, stwardnienia rozsianego lub rzadziej guza mózgu (Rehman, 2000). Najczęściej są to objawy wieloogniskowe, którym towarzyszy encefalopatia. Początek choroby może być podostry lub skryty, przebieg – postępujący lub rzutowy.

Zajęcie obwodowego układu nerwowego objawia się najczęściej jako ostra lub podostra mononeuropatia mnoga lub rzadziej dystalna czuciowa lub czuciowo-ruchowa polineuropatia aksonalna (Said, Lacroix, 2005).

W zależności od typu zapalenia naczyń mogą być zajęte inne narządy, np. skóra, nerki czy stawy.

## Diagnostyka

Główne badania diagnostyczne mające znaczenie dla rozpoznania zapalenia naczyń zajmującego ośrodkowy układ nerwowy to badanie rezonansu magnetycznego (MRI) głowy, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, angiografia naczyń mózgowych oraz biopsja mózgu (Siva, 2001; Chu i wsp., 1998; Berlit, 2004).

Tomografia komputerowa głowy wykazuje najczęściej nieswoiste ogniska hipodensyjne. Czasami widoczny jest również efekt masy. W badaniu MRI stwierdza się najczęściej niespecyficzne zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych. Zmiany te zlokalizowane są w korze mózgu, jądrach podkorowych oraz w istocie białej, w tym okołokomorowej; zwykle w obu półkulach mózgu, nadnamiotowo i rzadziej podnamiotowo, mogą ulegać wzmocnieniu po podaniu kontrastu. W badaniu MRI mogą być również widoczne ogniska krwotoczne oraz wzmocnienie opon. Prawidłowy wynik MRI przemawia przeciwko rozpoznaniu zapalenia naczyń.

Angiografia naczyń mózgowych może uwidocznnić pojedyncze lub mnogie przewężenia i poszerzenia światła naczyń, zamknięcie światła naczyń, rozwinięte krążenie oboczne oraz nieostry kontur naczyń. Opisane zmiany są niespecyficzne i mogą występować w przebiegu wielu innych chorób (np. miażdżycy naczyń, skurczu naczyniowego w krwotoku podpajęczynówkowym lub po zażyciu substancji sympatykomimetycznych, w rzucawce, migrenie itd.). Przeprowadzając badanie angiograficzne, należy zwrócić uwagę, aby uwidocznnić tętnice oponowe, które często są zajęte przez proces zapalny. Badanie to nie uwidacznia małych naczyń mózgowych (o średnicy 100–200  $\mu$ m). Negatywny wynik angiografii nie wyklucza rozpoznania zapalenia naczyń.

Wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego jest nieprawidłowy w większości przypadków zapalenia naczyń zajmującego ośrodkowy układ nerwowy. W badaniu ogólnym płynu stwierdza się podwyższony poziom białka oraz umiarkowaną pleocytozę. W niektórych przypadkach zapalenia naczyń odkrywa się przez wewnętrzczaszkową syntezę immunoglobulin oraz prąжки oligoklonalne. W celu wykluczenia jednostek chorobowych, które klinicznie mogą przypominać zapalenie naczyń, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego powinno obejmować również badanie cytologiczne (zapalenie mózgu, chłoniak mózgu), posiewy i barwienie metodą Grama (zakażenia bakteryjne, w tym gruźlica), barwienie tuszem indyjskim (grzybica mózgu), badanie w kie-

runku boreliozy (przeciwciała, ewentualnie *western-blot*), odczynu kiłowe (VDRL).

Dodatni wynik biopsji mózgu stanowi podstawę rozpoznania zapalenia naczyń. Miejsce biopsji wybiera się na podstawie wyniku MRI i angiografii naczyń mózgowych. W przypadku, gdy zmiana widoczna w MRI nie jest możliwa do pobrania ze względu na lokalizację, do badania histopatologicznego pobiera się biopsję z płata skroniowego półkuli niedominującej. Biopsję powinien obejmować oponę mózgu, korę oraz istotę białą podkorową. Poważne powikłania prowadzące do niesprawności lub zgonu obserwowano ok. w 3% przypadków. Ze względu na segmentarną lokalizację zmian zapalnych negatywny wynik biopsji mózgu nie pozwala na wykluczenie *vasculitis*.

W przypadku klinicznego podejrzenia zajęcia obwodowego układu nerwowego wykonuje się biopsję nerwu i mięśnia (najczęściej *nervus peroneus superficialis* i *musculus peroneus brevis*). Fragment nerwu obwodowego do badania histologicznego powinien być pobrany wraz z *epineurium* (Said, Lacroix, 2005).

W diagnostyce zapalenia naczyń ważne jest określenie, czy choroba zajmuje inne niż układ nerwowy narządy. Dlatego też w badaniu fizykalnym i badaniach dodatkowych należy zwrócić uwagę, czy nie ma objawów na skórze i błonie śluzowej (toczeń rumieniowy trzewny, guzkowe zapalenie tętnic, ziarniniakowatość Wegenera, zespół Behçeta), w nerkach (ziarniniakowatość Wegenera, mikroskopowe zapalenie tętnic, toczeń rumieniowy trzewny, guzkowe zapalenie tętnic), stawach (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowy trzewny), ze strony układu oddechowego (ziarniniakowatość Wegenera, zespół Churga-Strauss, mikroskopowe zapalenie tętnic) czy przewodu pokarmowego (guzkowe zapalenie tętnic).

Badania laboratoryjne wykonywane przy podejrzeniu zapalenia naczyń powinny obejmować:

- markery stanu zapalnego (OB, białko C-reaktywne);
- morfologię wraz z rozmazem (anemia hemolityczna, leukopenia/limfopenia, małopłytkowość – toczeń rumieniowy trzewny; eozynofilia – zespół Churga-Strauss);
- podstawowe badania biochemiczne (zwiększony poziom kreatyniny przy uszkodzeniu nerek; podwyższone stężenie kinazy kreatynowej przy zajęciu mięśni);
- elektroforezę i immunofiksację białek surowicy (różnicowanie z gammopatiami monoklonalnymi);
- stężenie składnika C3 i C4 dopełniacza we krwi (zmniejszone stężenie w aktywnym toczeniu trzewnym);
- poziom czynnika reumatoidalnego (zwiększone stężenie w reumatoidalnym zapaleniu naczyń oraz chorobach układowych);
- antygen HBs i przeciwciała anty-HCV (guzkowe zapalenie tętnic, krioglobulinemia w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C);

- obecność krioglobulin we krwi;
- badania serologiczne w kierunku HIV i *Borrelia*;
- badanie ogólne i immunoelektroforezę moczu;
- oznaczenie najważniejszych autoprzeciwciał: dsDNA i Sm (toczeń trzewny), Ro (SS-A) i La (SS-B) (zespół Sjögrena), Scl-70 (twardzina układowa), RNP (mieszana choroba tkanki łącznej), c-ANCA (ziarniniakowatość Wegenera), p-ANCA (zespół Churga-Strauss, mikroskopowe zapalenie tętnic);
- przeciwciała antykardiolipinowe, *lupus* antykoagulant (zespół antyfosfolipidowy).

Inne dodatkowe badania wykonywane przy podejrzeniu zapalenia naczyń to badanie elektrofizjologiczne (EMG/ENG) przy zajęciu obwodowego układu nerwowego, RTG klatki piersiowej (ziarniniakowatość Wegenera, zespół Churga-Strauss) oraz ewentualnie biopsja narządów innych niż mózg (np. skóry, oskrzeli).

Ze względu na to, że zapalenie naczyń jest rzadką przyczyną udaru mózgu, zwłaszcza u osób starszych, nie zaleca się wykonywania rutynowych badań przesiewowych w kierunku *vasculitis* u pacjentów z udarem mózgu.

W tabeli 2 zamieszczono kryteria diagnostyczne wybranych jednostek chorobowych, w których przebiegu może występować zapalenie naczyń mózgowych (na podstawie: Ferro, 1998; Siva, 2001).

## Leczenie i rokowanie

Większość nieleczonych zapaleń naczyń prowadzi do zgonu. Wyjątkiem są tutaj olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnicy skroniowej oraz choroba Takayasu, które w swym naturalnym przebiegu mają tendencję do samograniczenia się.

W zapaleniach naczyń z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego najczęściej stosuje się kombinację kortykosteroidów i cyklofosfamid (Siva, 2001; Berlit, 2004). Terapię rozpoczyna się od dożylnego podania metyloprednizolonu w dawce 1 g/dobę przez 3 do 7 dni, a następnie przechodzi się na doustne podawanie tego leku w dawce 1–1,5 mg/kg m.c./dobę. Cyklofosfamid podaje się zwykle w pulsach dożylnych (500–1000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) co 2–4 tygodnie lub doustnie (2–2,5 mg/kg m.c./dobę). Samo podawanie kortykosteroidów jest na ogół wystarczające w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnicy skroniowej i chorobie Takayasu. Optymalny czas leczenia nie jest znany. Zwykle terapia trwa co najmniej 6–12 miesięcy. MRI głowy i angiografia naczyń mózgowych mogą służyć do monitorowania postępów leczenia.

Lekami drugiego rzutu w leczeniu zapaleń naczyń są azatiopryna i metotreksat. Ponadto w ziarniniakowatości

**Tabela 2.** Kryteria diagnostyczne wybranych jednostek chorobowych przebiegających z zapaleniem naczyń**Pierwotne ziarniniakowe zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego**

Dla pewnego rozpoznania muszą być spełnione wszystkie podane poniżej kryteria.

1. Objawy kliniczne wskazujące na wieloogniskowe lub rozlane uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego o nawracającym lub postępującym przebiegu.
2. Wykluczenie systemowego procesu zapalnego lub zakażenia w badaniach laboratoryjnych.
3. Zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym (zwiększone stężenie białka/zwiększona cytoza) przy wykluczeniu zakażenia lub nowotworu.
4. Zmiany w MRI sugerujące zapalenie naczyń przy wykluczeniu innych alternatywnych przyczyn; obraz angiografii sugerujący zapalenie naczyń.
5. Biopsja mózgu: zapalenie naczyń przy wykluczeniu zakażenia, zmian nowotworowych i innych przyczyn waskulopatii.

**Ołbrzymiokomórkowe zapalenie tętnicy skroniowej**

Dla rozpoznania choroby muszą być spełnione co najmniej 3 kryteria.

1. Wiek > 50 lat
2. Nowo powstały ból głowy.
3. Chromanie przestankowe żuchwy, języka lub chromanie przy połykaniu.
4. Tkliwa palpacyjnie tętnica skroniowa lub osłabienie tętna na tętnicy skroniowej.
5. OB > 50 mm/godz.
6. Biopsja tętnicy skroniowej: zapalenie naczyń z naciekiem komórek jednojądrzastych lub z tworzeniem ziarniniaków z obecnością komórek ołbrzymich.

**Choroba Takayasu**

Dla rozpoznania choroby muszą być spełnione co najmniej 3 kryteria.

1. Wiek < 40 lat
2. Chromanie przestankowe kończyn.
3. Osłabione tętno na kończynach górnych.
4. Różnica ciśnienia skurczowego pomiędzy kończynami górnymi > 10 mm Hg.
5. Szmer nad tętnicą podobojczykową lub aortą.
6. Zwężenie/zamknięcie światła aorty lub jej głównych gałęzi lub dużych naczyń w proksymalnej części kończyny górnej lub kończyny dolnej.

**Guzkowe zapalenie tętnic**

Dla rozpoznania choroby muszą być spełnione co najmniej 3 kryteria.

1. Utrata masy ciała > 4 kg
2. *Livedo reticularis*.
3. Ból lub tkliwość jąder.
4. Mialgia, osłabienie siły mięśniowej, tkliwość kończyn dolnych.
5. Mono- lub polineuropatia.
6. Nadciśnienie tętnicze.
7. Zwiększone stężenie mocznika i/lub kreatyniny we krwi.
8. Obecny antygen HBs lub przeciwciała anty-HBs.
9. Tętniaki lub zamknięcie tętnic trzewnych.
10. Biopsja: granulocyty naciekające średnie i małe naczynia.

**Ziarniniakowatość Wegenera**

Dla rozpoznania choroby muszą być spełnione co najmniej 2 kryteria.

1. Owrzodzenia w jamie ustnej i/lub ropna lub krwista wydzielina z nosa.
2. Nieprawidłowy wynik RTG płuc.
3. Mikrohematuria.
4. Biopsja: ziarniniakowe zapalenie naczyń (tętnice, tętniczki).

---

**Zespół Churga-Strauss**


---

Dla rozpoznania choroby muszą być spełnione co najmniej 4 kryteria.

1. Astma oskrzelowa.
  2. Dodatni wywiad w kierunku alergii.
  3. Eozynofilia (> 10%).
  4. Mono- lub polineuropatia.
  5. Wędrujące, przejściowe nacieki w płucach.
  6. Zapalenie zatok.
- 

**Toczeń rumieniowy trzewny**


---

Dla rozpoznania choroby muszą być spełnione co najmniej 4 kryteria.

1. Rumień w postaci motyla.
  2. Liszaj krążkowy.
  3. Nadwrażliwość na światło.
  4. Owrzodzenia w jamie ustnej i nosogardzieli.
  5. Nieerozyjne zapalenie 2 lub więcej stawów.
  6. Zapalenie błon surowiczych (*pleuritis, pericarditis*).
  7. Uszkodzenie nerek (proteinuria lub wałeczki w osadzie moczu).
  8. Objawy neurologiczne (drgawki, psychoza).
  9. Objawy hematologiczne (niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, limfopenia, małopłytkowość).
  10. Przeciwciała anty-dsDNA, anty-Sm i/lub przeciwciała antyfosfolipidowe.
  11. Przeciwciała przeciwdrożdżowe (ANA).
- 

Wegenera zaleca się podawanie kotrimoksazolu (Bisep-tol), a dożylnie immunoglobuliny w chorobie Kawasaki. Pojedyncze badania wykazały też skuteczność podawania interferonu- $\alpha$  w leczeniu zapaleń naczyń związanych z zapaleniem wątroby typu C.

W przypadku zapaleń naczyń zajmujących ośrodkowy układ nerwowy należy rozważyć leczenie przeciwpłytkowe.

## Piśmiennictwo

Balabanov R., Dore-Duffy R. (2005), *Vasculitides of the nervous system* [w:] Antel A., Birnbaum G., Hartung H.-P., Vincent A. (red.), *Clinical neuroimmunology*. Oxford University Press, Oxford, 381–399.

Berlit P. (2004), *Cerebral vasculitis*. *Nervenarzt*, 75, 817–828.  
 Chu C.T., Gray L., Goldstein L.B., Hulette C.M. (1998), *Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach*. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 57, 30–38.  
 Ferro J.M. (1998), *Vasculitis of the central nervous system*. *J. Neurol.*, 245, 766–776.  
 Fieschi C., Rasura M., Anzini A., Beccia M. (1998), *Central nervous system vasculitis*. *J. Neurol. Sci.*, 153, 159–171.  
 Moore P.M., Richardson B. (1998), *Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1998, 65, 10–22.  
 Rehman H.U. (2000), *Primary angiitis of the central nervous system*. *J. R. Soc. Med.*, 93, 586–588.  
 Said G., Lacroix C. (2005), *Primary and secondary vasculitic neuropathy*. *J. Neurol.*, 252, 633–641.  
 Siva A. (2001), *Vasculitis of the nervous system*. *J. Neurol.*, 248, 451–468.  
 Younger D.S. (2004), *Vasculitis of the nervous system*. *Curr. Opin. Neurol.*, 17, 317–336.